

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication : 2 799 756

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

21 N° d'enregistrement national : 99 12899

51 Int Cl⁷ : C 07 D 409/14, C 07 D 409/06, 333/62, A 61 K 31/47,
31/44, 31/381, A 61 P 7/02 // (C 07 D 409/06, 333:62, 213:16)
(C 07 D 409/14, 333:62, 213:16) (C 07 D 409/14, 333:62,
213:16, 213:16)

12 DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 15.10.99.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 20.04.01 Bulletin 01/16.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : ADIR ET COMPAGNIE — FR.

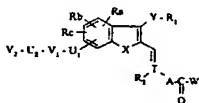
72 Inventeur(s) : DE NANTEUIL GUILLAUME, LILA
CHRISTINE, VERBEUREN TONY et RUPIN ALAIN.

73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 NOUVEAUX DERIVES BENZOTHIOPHENIQUES, BENZOFURANIQUES ET INDOLIQUES, LEUR PROCEDE DE
PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES QUI LES CONTIENNENT.

57 Composés de formule (I) :



La présente invention concerne de nouveaux dérivés benzothiophéniques, benzofuraniques et indoliques, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. Ces nouveaux composés sont utiles pour leur activité thérapeutique dans le domaine de la fibrinolyse et de la thrombose, grâce à leur propriété inhibitrice de l'activité du PAI-1.

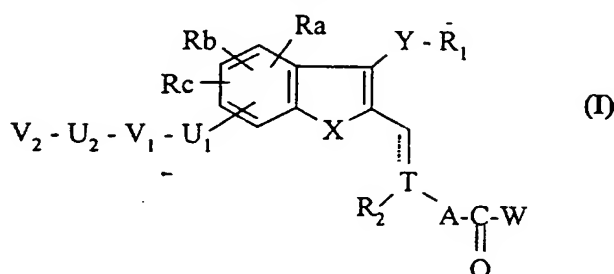
- 5 Le PAI-1 est un inhibiteur puissant des activateurs du plasminogène (activateur tissulaire du plasminogène et urokinase). Il provoque, in-vitro et in-vivo, l'inhibition de la lyse des caillots fibrineux formés par l'action de la thrombine sur le fibrinogène. De nombreuses études épidémiologiques ont montré que chez l'homme, des taux élevés de PAI-1 sont associés à la survenue plus fréquente de maladies thromboemboliques. De plus, dans des modèles
- 10 expérimentaux de thrombose et de thrombolyse, l'inhibition de l'activité du PAI-1 par des anticorps monoclonaux anti-PAI-1 diminue l'incidence des thromboses ou des réocclusions. L'intérêt thérapeutique de molécules possédant la propriété d'inhiber l'activité du PAI-1 au sein du caillot fibrineux formé ou en formation est donc de permettre sa lyse précoce avant sa complexation avec le facteur XIIIa et ainsi de diminuer l'incidence des accidents
- 15 thromboemboliques chez les patients possédant des taux élevés de PAI-1. De tels composés présentent un intérêt thérapeutique dans toutes les pathologies dont l'origine est la thrombose (tel que l'infarctus du myocarde, l'angor, la claudication intermittente, les accidents vasculaires cérébraux, la thrombose veineuse profonde, ou l'embolie pulmonaire) ainsi que pour les pathologies dans lesquelles les risques thrombotiques sont augmentés (telles que l'hypertension,
- 20 l'hypercholestérolémie, le diabète, l'obésité, les anomalies génétiques de la coagulation (facteur V leiden, déficit en protéines C et S) ou les anomalies acquises de la coagulation).

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, se sont révélés être des inhibiteurs du PAI-1 plus puissants que ceux décrits dans la littérature, ce qui les rend donc potentiellement utiles pour le traitement de la thrombose, ou des pathologies dont l'origine est la thrombose...

25

Un certain nombre d'antithrombotiques ont été décrits dans la littérature. C'est le cas, plus particulièrement, des composés décrits dans les brevets WO 97/45424, WO 94/08962, EP 540051 ou GB 2225012.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR₃ dans lequel R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

Y représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement NR₃, le groupement R₃ ayant la même définition que précédemment, ou peut représenter une liaison simple quand X représente un groupement NR'₃ dans lequel R'₃ représente un groupement hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

T représente un atome d'azote quand la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—), un atome de carbone ou un groupement CH selon que la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—) ou double (==),

A représente une liaison simple, un groupement alkylène (C₁-C₆) (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, ou hétéroaryle), arylène, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, hétéroarylène, ou un groupement -SO₂-R₄- (la partie SO₂ étant reliée à T) dans lequel R₄ représente un groupement alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylène, arylalkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, ou hétéroarylène,

W représente un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, hétérocycloalkyloxy, hétéroaryloxy, un groupement amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques

ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle), ou un groupement hydroxyamino,

5 U_1 représente un atome d'oxygène, de soufre ou une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, dont un ou plusieurs des atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre, ladite chaîne alkylène étant éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements hydroxy, alkyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, et alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

10 V_1 représente un groupement arylène, hétéroarylène ou hétérocycloalkylène,

U_2 représente une liaison simple, un atome d'oxygène, d'azote, de soufre ou une chaîne alkylène (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dont un ou plusieurs atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, soufre, et azote, l'atome d'azote étant substitué par un groupement choisi parmi
15 hydrogène et alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

V_2 représente un groupement aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle,

R_a , R_b , R_c , identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement choisi parmi :

- atome d'hydrogène, d'halogène,
- 20 - groupement hydroxy, cyano, nitro,
- alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents,
25 indépendamment l'un de l'autre, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),
- aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryloxy, hétéroarylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

- un groupement de formule $-U_1-V_1-U_2-V_2$ dans laquelle U_1 , U_2 , V_1 et V_2 sont tels que définis précédemment,
- ou pris par deux forment un groupement méthylènedioxy, ou éthylènedioxy (chacun de ces groupements étant éventuellement substitués par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyl (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

R_1 représente :

- un groupement aryle substitué par un à cinq substituants, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement hydroxy), trihalogénoalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, un desdits groupements alkyles pouvant éventuellement être substitué par un groupement amino, alkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), aminoalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (la partie amino pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), alkoxycarbonylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyl(C_1-C_6)carbonylamino linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylamino, arylalkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylsulfanyl, arylalkyl(C_1-C_6)sulfanyl linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryloxy, hétéroarylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroarylamino, hétéroarylalkyl(C_1-C_6)amino linéaire ou ramifié, hétéroarylsulfanyle, hétéroarylalkyl(C_1-C_6)sulfanyl linéaire ou ramifié,
- un groupement 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one, 3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone, 1-hydroxy-2(1*H*)-pyridinone,
- ou un groupement hétéroaryle éventuellement substitué,

R_2 représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, ou hétéroarylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

étant entendu que par :

- groupement aryle, on comprend un groupement phényle, biphényle, naphtyle, tétrahydronaphtyle, ou dihydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué de façon identique ou différente, par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupements hydroxy, cyano, nitro, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, amino, mono ou dialkylamine (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, alcoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),
- 10 - groupement cycloalkyle, on comprend un groupement mono ou bicyclique, comportant de 3 à 8 atomes de carbone,
- hétérocycloalkyle, on comprend un groupement mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, à caractère non aromatique, de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que
- 15 l'hétérocycloalkyle peut être éventuellement substitué, de façon identique ou différente, par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupements hydroxy, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,
- 20 alcoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, nitro, ou oxo,
- hétéroaryle, on comprend un hétérocycloalkyle tel que défini précédemment, mono ou bicyclique, dont au moins un des cycles possède un caractère aromatique, le ou lesdits hétéroatomes pouvant se situer, dans le cas d'un système bicyclique, sur le cycle à caractère aromatique ou sur le cycle partiellement insaturé, étant entendu que l'hétéroaryle peut
- 25 éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, tels que définis dans la définition des substituants de l'hétérocycloalkyle,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléïque, citrique, ascorbique, oxalique, méthane sulfonique, camphorique, etc...

- 5 Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, la triéthylamine, la tertbutylamine, etc...

Parmi les hétérocycloalkyles, on peut citer à titre non limitatif les hétérocycloalkyles tels que pipéridine, pipérazine ou morpholine.

- 10 Parmi les hétéroaryles, on peut citer à titre non limitatif les hétéroaryles tels que pyridine, pyrimidine, quinoline, isoquinoline, 1,3-dihydro-2*H*-pyrrolopyridine-2-one, 3*H*-imidazopyridine, 1*H*-pyrrolopyridine, 1,2,3,4-tétrahydronaphthpyridine ou 2,3-dihydro-1*H*-pyrrolopyridine.

Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels X représente un atome de soufre ou un groupement NR_3 avec R_3 tel que défini dans la formule (I).

- 15 Les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels Y représente un atome d'oxygène.

Les substituants R_1 préférés selon l'invention sont les groupements choisis parmi phényle éventuellement substitué par un groupement tel que défini dans la formule (I), quinolye éventuellement substitué, et pyridinyle éventuellement substitué.

- 20 Les substituants R_2 préférés selon l'invention sont les groupements choisis parmi aryle et hétéroaryle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué. Selon une variante avantageuse, le substituant R_2 préféré est le groupement pyridinyle.

- 25 Les substituants $-\text{U}_1-\text{V}_1-\text{U}_2-\text{V}_2$ préférés selon l'invention sont les substituants dans lesquels U_1 représente une chaîne alkylène (C_1-C_4) linéaire dont l'un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène, V_1 représente un groupement arylène, U_2 représente une liaison simple et V_2 représente un groupement aryle éventuellement substitué par un des groupements tels que définis dans la formule (I).

D'une façon particulièrement avantageuse, le substituant $-U_1-V_1-U_2-V_2$ préféré est le groupement [1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy.

Selon une variante préférentielle de l'invention, les composés préférés sont ceux pour lesquels un des groupements Ra, Rb, ou Rc représente un groupement de formule $-U_1-V_1-U_2-V_2$ telle que
5 définie dans la formule (I).

Selon une variante avantageuse de l'invention, les composés préférés sont ceux pour lesquels X représente un atome de soufre et Y représente un atome d'oxygène.

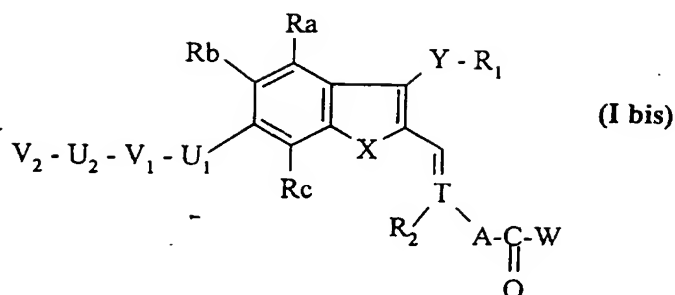
Selon une autre variante particulièrement avantageuse de l'invention, les composés préférés sont ceux pour lesquels :

- 10 - X représente un atome de soufre,
- Y représente un atome d'oxygène,
- R_1 représente un groupement phényle éventuellement substitué ou un groupement pyridinyle éventuellement substitué,
- A représente une liaison simple quand T représente un atome de carbone ou un groupement CH.

15 Selon une troisième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont ceux pour lesquels :

- X représente un atome de soufre,
- Y représente un atome d'oxygène,
- R_1 représente un groupement phényle éventuellement substitué par un groupement tel que
20 défini dans la formule (I),
- A représente un groupement alkylène (éventuellement substitué par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié) ou un groupement arylène quand T représente un atome d'azote.

25 Selon une quatrième variante avantageuse, les composés préférés de l'invention sont les composés de formule (Ibis) :



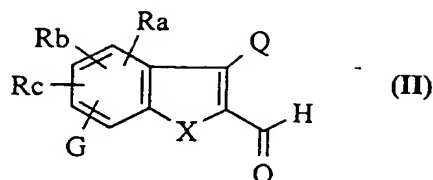
dans laquelle :

- X représente un atome de soufre,
- Y représente un atome d'oxygène,
- 5 R₁ représente un groupement phényle éventuellement substitué ou un groupement pyridinyle éventuellement substitué,
- A représente une liaison simple,
- T représente un atome de carbone,
- Ra et Rc représentent chacun un atome d'hydrogène,
- 10 U₁ représente une chaîne alkylénoxy (C₁-C₄) linéaire,
- V₁ représente un groupement arylène,
- U₂ représente une liaison simple,
- V₂ représente un groupement aryle,
- Rb représente un groupement U₁-V₁-U₂-V₂ tel que défini précédemment,
- 15 R₂ représente un groupement hétéroaryle,
- W représente un groupement tel que défini dans la formule (I).

Le composé préféré selon l'invention est l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque.

20 Les isomères, ainsi que les sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable, des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :

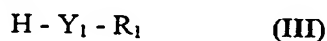


dans laquelle Ra, Rb, Rc et X ont la même signification que dans la formule (I), G représente un groupement hydroxy protégé par un groupement protecteur classiquement utilisé en synthèse organique et Q représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy et de façon préférée, Q représente un atome d'halogène quand X représente un atome de soufre ou un groupement NR₃ avec R₃ tel que défini dans la formule (I) et Q représente un groupement hydroxy quand X représente un atome d'oxygène,

composé de formule (II) que l'on fait réagir, en condition basique,

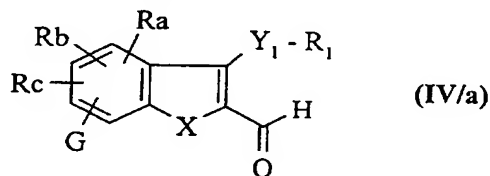
- soit quand Q représente un atome d'halogène :

10 ♦ avec un composé de formule (III),



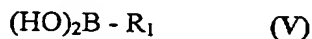
dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I) et Y₁ représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR₃ avec R₃ ayant la même signification que dans la formule (I),

15 pour conduire aux composés de formule (IV/a) :

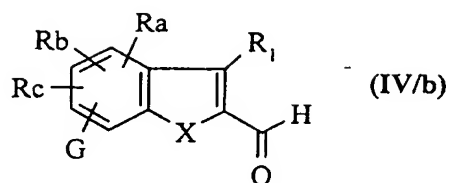


dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, X et Y₁ sont tels que définis précédemment,

♦ ou avec un composé de formule (V) :



20 dans laquelle R₁ a la même signification que dans la formule (I),
pour conduire aux composés de formule (IV/b) :

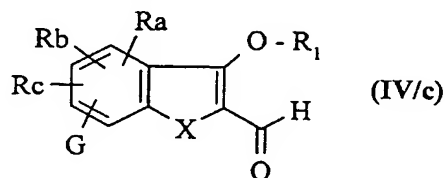


dans laquelle Ra, Rb, Rc, G et R₁ sont tels que définis précédemment et X₁ représente un groupement NR₃ dans lequel R₃ représente un groupement hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- 5 - soit quand Q représente un groupement hydroxy, avec un composé de formule (VI),

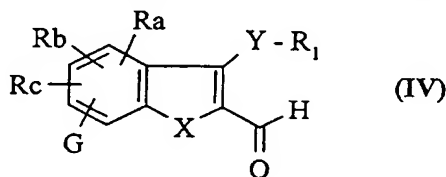


dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R₁ est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (IV/c) :



- 10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, X et R₁ sont tels que définis précédemment,

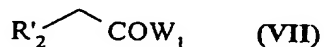
l'ensemble des composés de formule (IV/a), (IV/b) et (IV/c) forment les composés de formule (IV) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I),

composés de formule (IV) :

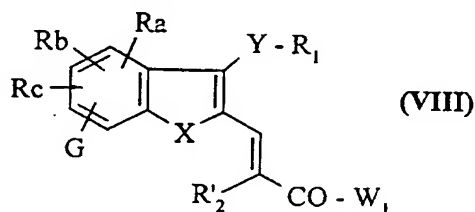
- 15 ♦ que l'on condense, en présence d'anhydride acétique, avec un composé de formule (VII),



dans laquelle R'₂ a la même signification que R₂ dans la formule (I), excepté que R'₂ ne peut pas représenter un atome d'hydrogène, et W₁ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, hétérocycloalkoxy, hétéroaryloxy ou un groupement amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle

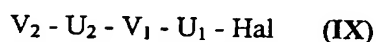
(C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle),

pour conduire aux composés de formule (VIII) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, R'₂, X, Y et W₁ ont la même définition que précédemment,

5 composés de formule (VIII) dont on déprotège la fonction hydroxy selon des conditions classique de la synthèse organique, puis que l'on fait réagir en milieu basique avec un composé de formule (IX) :

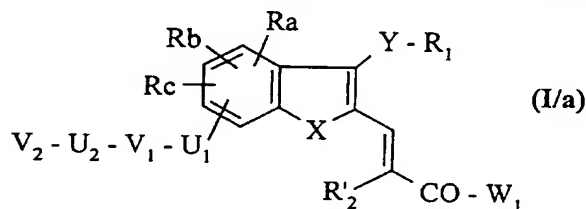


dans laquelle U₁, V₁, U₂ et V₂ sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un

10

atome d'halogène,

pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

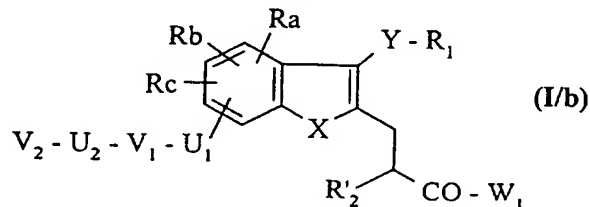


dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, X, Y et W₁ ont la même définition que précédemment,

15

composés de formule (I/a) que l'on soumet, si on le désire :

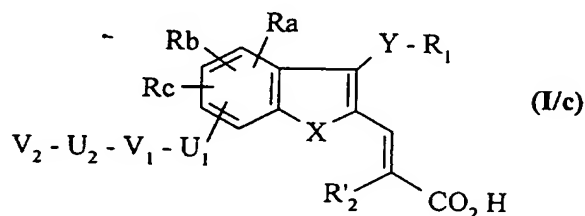
* soit à des conditions d'hydrogénation catalytique, en présence de Palladium, pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, X, Y et W₁ sont tels que définis

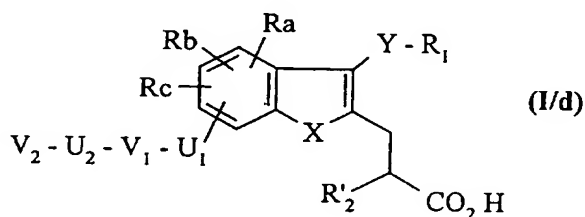
précédemment,

* soit à des conditions d'hydrolyse, en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



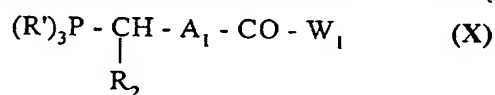
5 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, X et Y ont la même définition que précédemment,

composés de formule (I/c), dont on réduit, si on le souhaite, la double liaison par hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



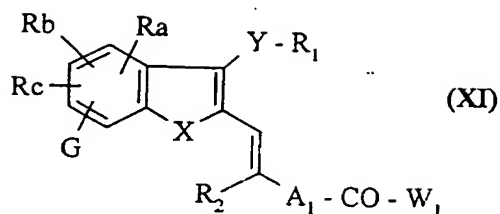
10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, X et Y sont tels que définis précédemment,

♦ ou que l'on soumet, à l'action d'un ylure de phosphore de formule (X),



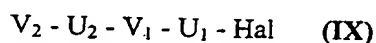
15 dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement phényle, R₂ a la même définition que dans la formule (I), W₁ a la même définition que précédemment et A₁ représente une liaison simple, un groupement alkylène (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, ou hétéroaryle),
20 un groupement arylène, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, ou hétéroarylène,

pour conduire aux composés de formule (XI) :



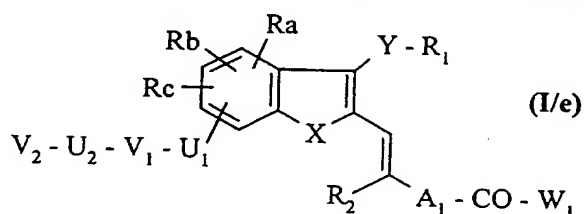
dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ ont la même définition que précédemment,

composés de formule (XI) dont on déprotège la fonction hydroxy selon des conditions classique de la synthèse organique, puis que l'on fait réagir en milieu basique avec un composé de formule (IX) :



dans laquelle U₁, V₁, U₂ et V₂ sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène,

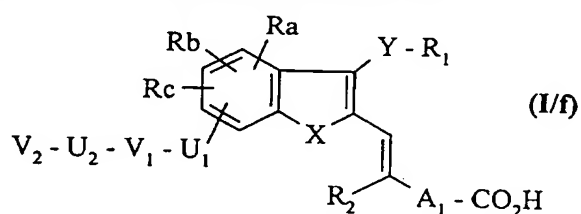
pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, A₁, X, Y et W₁ ont la même définition que précédemment,

composés de formule (I/e) que l'on soumet, si on le désire :

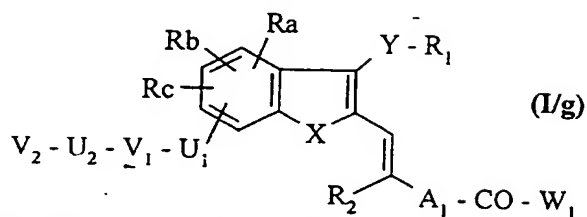
* soit à des conditions d'hydrolyse, en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

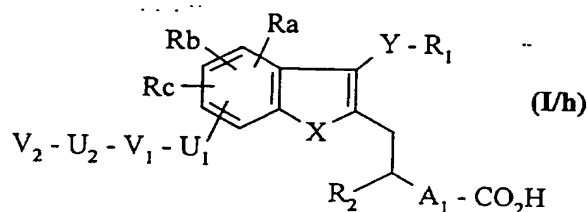
* soit à des conditions d'hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule

(I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



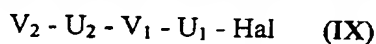
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ sont tels que définis précédemment,

- 5 composés de formule (I/g) que l'on peut traiter dans des conditions d'hydrolyse basique, pour conduire aux composés de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :



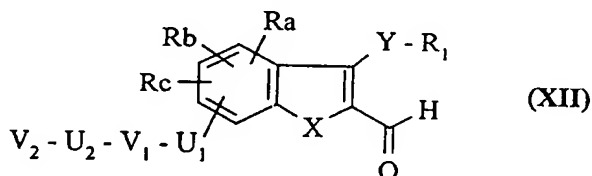
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

- 10 ♦ ou dont on déprotège la fonction hydroxy selon des conditions classique de la synthèse organique, puis que l'on fait réagir en milieu basique avec un composé de formule (IX) :



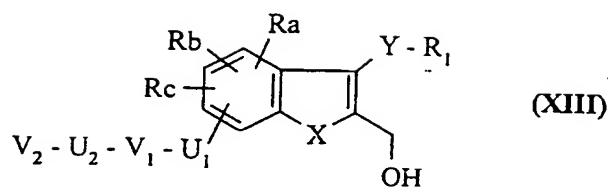
dans laquelle U₁, V₁, U₂ et V₂ sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène,

- 15 pour conduire aux composés de formule (XII), cas particulier des composés de formule (I) :



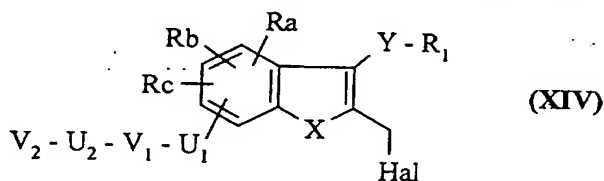
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y ont la même définition que précédemment,

composés de formule (XII), dont on réduit la fonction aldéhyde en alcool primaire, pour conduire aux composés de formule (XIII) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I),

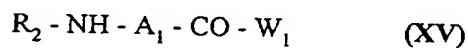
composés de formule (XIII) dont on substitue l'hydroxy terminal par un halogène, selon des conditions classiques, pour conduire aux composés de formule (XIV) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y sont tels que définis précédemment, et Hal représente un atome de chlore ou de brome,

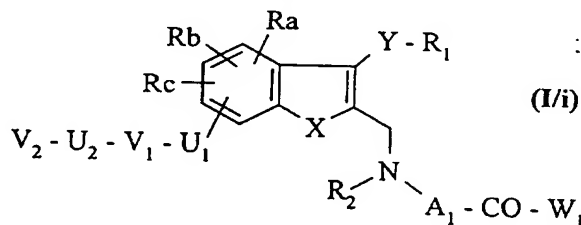
composés de formule (XIV) :

* dont on substitue l'atome d'halogène, en condition basique, par un dérivé aminé de formule (XV) :



dans laquelle R₂ a la même définition que dans la formule (I) et, A₁, W₁ ont la même signification que précédemment,

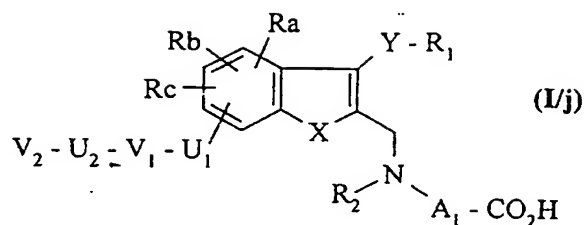
pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ sont tels que définis précédemment,

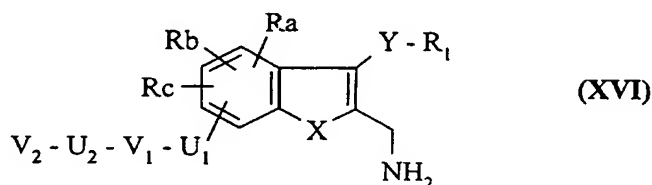
composés de formule (I/i), dont on hydrolyse en condition basique le groupement carbonyle terminal, pour conduire aux composés de formule (I/j), cas particulier des

composés de formule (I) :



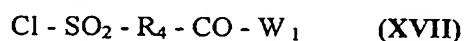
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

- 5 * ou que l'on traite par de l'azidure de sodium dans un premier temps, et dont on réduit l'azide obtenue en amine primaire dans des conditions d'hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (XVI) :

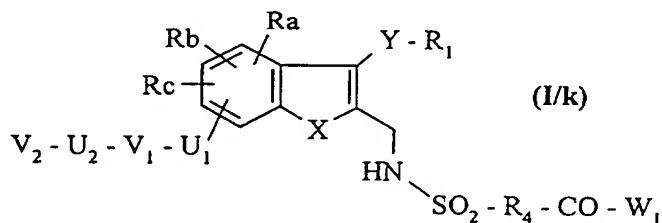


10 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I),

composés de formule (XVI) que l'on condense, en condition basique, sur un dérivé chlorosulfonyl de formule (XVII) :



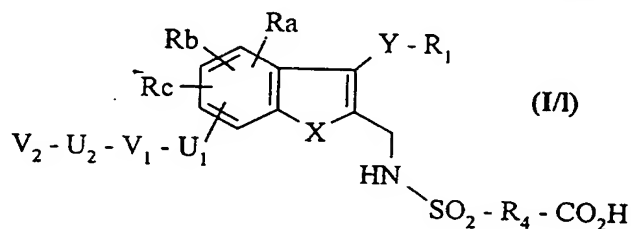
15 dans laquelle R₄ a la même définition que dans la formule (I), et W₁ est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I),



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₄, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/k) :

- que l'on soumet, si on le souhaite, à des conditions d'hydrolyse en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I) :



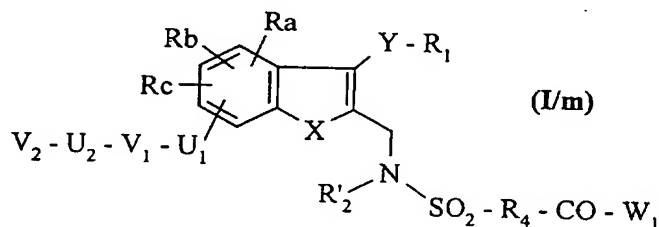
5 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₄, X et Y sont tels que définis précédemment,

- ou que l'on condense, en milieu basique, avec un composé de formule (XVIII) :



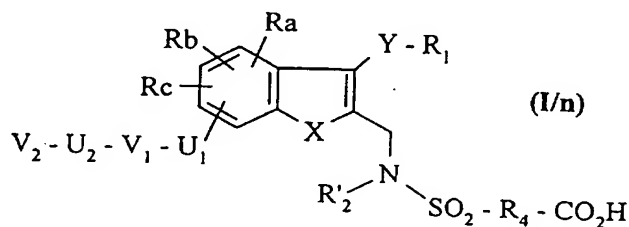
10 dans laquelle Hal représente un atome d'halogène tel que l'iode, et R'₂ a la même définition que précédemment,

pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



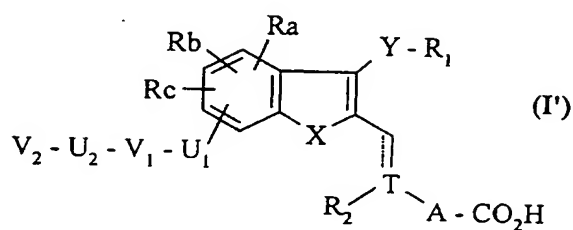
15 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R'₂, R₄, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/m) que l'on traite par des conditions d'hydrolyse en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, R₄, X et Y sont tels que définis précédemment,

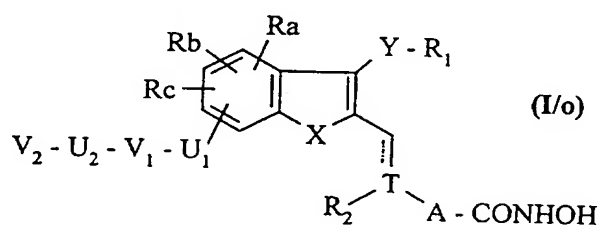
l'ensemble des composés de formule (I/c), (I/d), (I/f), (I/h), (I/j), (I/l) et (I/n) formant les composés de formule (I') :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I') que l'on met en réaction avec une hydroxylamine-O-substituée, pour conduire, après déprotection de la fonction hydroxylamine, aux composés de formule (I/o), cas

particulier des composés de formule (I) :



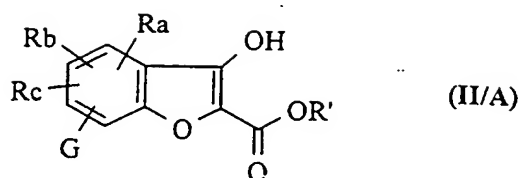
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis précédemment,

les composés (I/a) à (I/o) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

Les composés de formule (II) sont obtenus selon des méthodes classiques de synthèse organique.

Notamment les composés de formule (II) dans laquelle X représente un atome d'oxygène et Q un

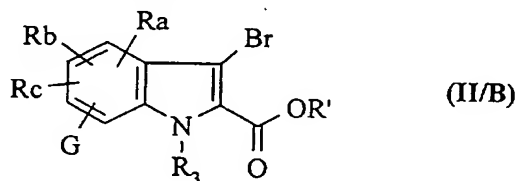
groupement hydroxy, sont obtenus à partir de composés de formule (II/A) :



dont le schéma de synthèse est décrit dans *J. Med. Chem.*, 1992, 35, 958-965, et dans laquelle Ra, Rb, Rc, G ont les mêmes définitions que précédemment et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

- 5 et dont on protège la fonction hydroxy, en condition basique, par un groupement trialkylsilyle, puis dont on réduit la fonction ester en fonction alcool primaire par action de LiAlH₄ par exemple, cette dernière étant ensuite oxydée en fonction aldéhyde, puis dont on déprotège la fonction alcool sous l'action de nBu₄NF, permettant d'obtenir les composés particuliers de formule (II) dans laquelle X représente un atome d'oxygène et Q représente un groupement
- 10 hydroxy.

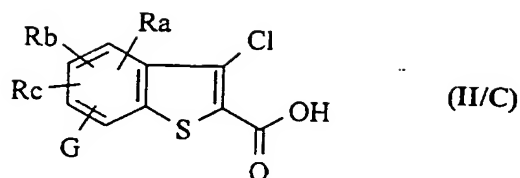
Les composés particuliers de formule (II) dans laquelle X représente un groupement NR₃ sont obtenus à partir de composés de formule (II/B) :



- dont le schéma de synthèse est décrit dans *Heterocycles*, 1992, 34 (12), 2349-62 et *Synthesis*, 1984, 862-865, et dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₃ ont les mêmes définitions que précédemment
- 15 et R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

et dont la fonction ester est réduite en fonction alcool primaire, celle-ci étant ensuite oxydée sous l'action du dioxyde de Manganèse en fonction aldéhyde, pour conduire aux composés de formule (II) dans laquelle X représente un groupement NR₃ et Q un atome d'halogène.

- 20 Les composés particuliers de formule (II) dans laquelle X représente un atome de soufre sont obtenus à partir de composés de formule (II/C) :



dont le schéma de synthèse est décrit dans *J. Heterocyclic. Chem.*, 1971, 8, 711-714, et dans laquelle Ra, Rb, Rc, et G ont les mêmes définitions que précédemment, et dont la fonction acide carboxylique est d'abord réduite en alcool primaire puis oxydée en aldéhyde pour conduire aux composés de formule (II) dans laquelle X représente un atome de soufre et Q un atome d'halogène.

Les composés de formule (III), (V), (VI), (VII), (IX), (X), (XV), (XVII) et (XVIII) sont soit des composés commerciaux, soit obtenus selon les méthodes classiques de synthèse organique.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I), ses isomères optiques ou un de ses sels d'addition à une base ou un acide pharmaceutiquement acceptable, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes non toxiques, pharmaceutiquement acceptable.

Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, il sera cité plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), per ou transcutanée, nasale, rectale, perlinguale, oculaire ou respiratoire, et notamment les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les sachets, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables ou buvables, les aérosols, les gouttes oculaires ou nasales, etc...

La posologie utile varie selon l'âge et le poids du patient, la voie d'administration, la nature et la sévérité de l'affection et la prise de traitements éventuels associés et s'échelonne de 0,1 mg à 1 g en une ou plusieurs prises par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes opératoires connus.

Les différents stades de synthèse conduisent à des intermédiaires de synthèse, utiles pour la préparation des composés de l'invention.

Les structures des composés décrits dans les exemples et les stades de synthèse ont été déterminées selon les techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectromètre de masse, ...).

EXEMPLE 1 : (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle

Stade A : Chlorure de 3-chloro-5,6-(méthylènedioxy)-benzo[b]thiophène-2-carbonyl

A une suspension de 0,26 mol d'acide 3,4-(méthylènedioxy)cinnamique dans 365 ml de chlorobenzène, sont additionnés successivement à température ambiante 0,026 mol de pyridine, et goutte à goutte 1,33 mol de SOCl_2 . Le milieu réactionnel est ensuite porté au reflux pendant 2 jours. Après retour à température ambiante, un précipité se forme. Après filtration, rinçage à l'hexane et séchage, on obtient 51,2 g du produit attendu.

Stade B : Acide 3-chloro-5,6-(méthylènedioxy)-benzo[b]thiophène-2-carboxylique

A une solution de 70 mmol du composé du stade A dans 250 ml de dioxanne, est ajouté 40 ml d'eau. Après 20 heures de reflux, puis retour à température ambiante, un précipité se forme. Après filtration, rinçage à l'eau jusqu'à neutralité, le précipité est séché sur P_2O_5 sous pression réduite permettant d'isoler le produit attendu.

Stade C : (3-Chloro-5,6-(méthylènedioxy)-benzo[b]thiophène-2-yl)méthanol

A une solution de 0,15 mol de LiAlH_4 dans 450 ml de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte, est additionné, à 5°C, 0,14 mmol du composé obtenu dans le stade B. Après 2 heures de réaction à température ambiante, la réaction est hydrolysée par addition de 85 ml d'isopropanol et 31 ml d'une solution saturée en chlorure de sodium. Après 12 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite. La phase organique est alors concentrée

sous pression réduite, reprise par du dichlorométhane, lavée à l'eau puis par une solution saturée en NaCl. Après séchage de la phase organique sur sulfate de calcium, la solution est concentrée sous pression réduite permettant d'obtenir le produit attendu.

Stade D : 3-Chloro-5,6-(méthylènedioxy)-benzo[*b*]thiophène-2-carbaldéhyde

- 5 A une suspension de 0,12 mol du composé obtenu dans le stade C dans 925 ml de dioxane anhydre, est additionné à température ambiante sous atmosphère inerte 3,5 équivalents de MnO₂. Après 3,5 heures de réaction au reflux, le milieu réactionnel est filtré à chaud sur célite, rincé au dioxane, puis le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu obtenu est repris par 100 ml d'acétate d'éthyle et la solution obtenue est portée au reflux puis ramenée à température ambiante.
- 10 Un précipité se forme, celui-ci est filtré, rincé à l'acétate d'éthyle, puis à l'eau et au pentane, et enfin séché sous vide permettant d'isoler le produit attendu.

Stade E : 3-(4-Chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)benzo[*b*]thiophène-2-carbaldéhyde

- A une solution de 0,10 mol de 4-chlorophénol dans 250 ml de diméthylformamide, sont additionnés à température ambiante et sous atmosphère inerte 1 équivalent d'hydrure de sodium,
- 15 puis 0,094 mol du produit obtenu dans le stade D. Après 12 heures de réaction à 80°C, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite. Le résidu est alors dilué dans l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution aqueuse de NaOH puis de NaCl, séché sur sulfate de calcium, filtré et concentré sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 98/2) permet d'isoler le produit attendu.

20 **Stade F : (E)-3-[3-(4-Chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle**

- Une solution contenant 85 mmol du produit obtenu dans le stade E, 127 mmol de 4-pyridylacétate d'éthyle et 75 ml d'anhydride acétique est portée à 100°C pendant 18 heures. Après retour à température ambiante, la réaction est hydrolysée par une solution saturée en
- 25 NaHCO₃, extraite à l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite lavées à l'eau, puis par une solution de NaCl, séchées sur sulfate de calcium, filtrées et concentrées sous pression

réduite. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/éthanol : 98/2) permet d'isoler le produit attendu.

Stade G : (E)-3-[3-(4-chlorophénoxy)-5,6-(dihydroxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle

- 5 A une solution de 0,025 mol du produit obtenu dans le stade F dans 170 ml de dichlorométhane anhydre est additionné goutte à goutte à 5°C, sous argon, 0,1 mol de BBr₃ en solution 1M dans du dichlorométhane. Après 2 heures d'agitation, 125 ml d'alcool sont additionnés goutte à goutte au milieu réactionnel puis celui-ci est concentré sous pression réduite. Le résidu est repris à l'acétate d'éthyle et agité pendant 30 minutes. Le précipité formé est filtré, rincé à l'acétate
- 10 d'éthyle puis séché sous vide, permettant d'isoler le produit attendu.

Stade H : (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényle]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate d'éthyle

- A une solution de 2,1 mmol du produit obtenu dans le stade G, 4,6 mmol de 4-(chlorométhyl)-1,1'-biphényle dans 30 ml de diméthylformamide anhydre sont ajoutés 7,5 mmol de K₂CO₃.
- 15 Après 12 heures à 80°C, le milieu réactionnel est ramené à température ambiante et 30 ml d'eau sont ajoutés entraînant la formation d'un précipité. Celui-ci est filtré, rincé à l'eau puis séché sous vide. Une chromatographie sur gel de silice (dichlorométhane/acétate d'éthyle : 95/5) permet d'isoler le produit attendu.

Point de fusion : 212°C

- 20 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% S	% Cl	% N
<i>calculé</i>	75,03	4,79	4,01	4,43	1,75
<i>trouvé</i>	75,52	4,93	3,67	4,39	1,83

EXEMPLE 2 : Acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényle]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

25

Une solution contenant 1,5 mmol du produit de l'exemple 1, 3 ml d'une solution aqueuse 1N de soude et 30 ml d'éthanol est portée au reflux pendant 12 heures. Après retour à température

ambiante, la réaction est concentrée sous pression réduite, puis le résidu est dilué dans de l'eau, puis repris à l'éther éthylique. La phase organique est alors acidifiée par addition de 6 ml d'une solution d'HCl 1N. Un précipité se forme, celui-ci étant filtré, rincé à l'eau, puis séché sous pression réduite, permettant d'obtenir le composé attendu.

5 **EXEMPLE 3 :** (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoate de sodium

A une suspension de 1 g du produit de l'exemple 2 dans 2,5 ml de soude 1N est ajoutée de l'eau jusqu'à dilution totale. Une lyophilisation permet d'isoler le produit attendu.

10 **EXEMPLE 4 :** Acide (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-phényl-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1 des stades A à H en utilisant au stade F, comme réactif, l'acide phényl éthanoïque.

EXEMPLE 5 : (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-propénoate d'éthyle

15 A une suspension de 0,02 mol de bromure de (carboéthoxyméthyl)triphénylphosphonium dans 90 ml de tétrahydrofurane, sous atmosphère inerte, est additionnée goutte à goutte, à 0°C, 20 ml d'une solution de tertio-butylate de potassium 1M dans le tétrahydrofurane. Après addition complète et retour à température ambiante, on ajoute 0,01 mol du composé obtenu dans le stade E de l'exemple 1 dilué dans 30 ml de tétrahydrofurane. Après 12 heures, le milieu réactionnel est
20 hydrolysé par addition de 100 ml d'une solution HCl 1N, puis extrait à l'acétate d'éthyle ; les phases organiques rassemblées sont lavées à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Pentane/Acétate d'éthyle : 90/10) permet d'isoler le produit attendu.

25 **EXEMPLE 6 :** 2-([5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)-benzo[b]thiophène-2-yl] méthyl)anilino)acétate d'éthyle

Stade 1 : [5,6-(Méthylènedioxy)-3-(4-chlorophénoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthanol

A une solution de 24 mmol du composé obtenu dans le stade E de l'exemple 1 dans 100 ml de méthanol est additionné à température ambiante 26 mmol de NaBH₄. Après 2 heures de réaction, un équivalent de NaBH₄ est ajouté au milieu réactionnel. Après 12 heures de réaction, la solution
 5 est concentrée, puis diluée à l'acétate d'éthyle, lavée par une solution HCl 1N, puis par de l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, puis séchée sur sulfate de calcium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 95/5) permet d'isoler le produit attendu.

Stade 2 : [2-Chlorométhyl-3-(4-chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)]-benzo[*b*]thiophène

10 A 4 mmol du composé du stade 1 dilué dans 10 ml de dichlorométhane est additionné, goutte à goutte et à 0°C, 0,63 ml de SOCl₂. Après retour à température ambiante, puis chauffage au reflux du dichlorométhane pendant 6 heures, le milieu réactionnel est concentrée sous pression réduite, permettant d'obtenir le produit attendu.

Stade 3 : 2-([3-(4-Chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl)anilino) acétate d'éthyle

15 Une solution contenant 6,5 mmol du composé obtenu dans le stade 2, dans 16 ml de diméthylformamide, 1,5 équivalents de N-phénylglycine éthyl ester et 1,5 équivalents de K₂CO₃ est portée à 80°C pendant 18 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est dilué à l'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchée sur
 20 sulfate de calcium, filtrée et évaporée sous pression réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Toluène/Acétate d'éthyle : 98/2) permet d'isoler 2,56 g du produit attendu sous forme d'huile.

Stade 4 : 2-([5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-yl)méthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]méthyl)anilino)acétate d'éthyle

25 On procède comme dans l'exemple 1 des stades G à H en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 3 précédent.

EXEMPLE 7 : 2-([5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl)méthyl}amino)benzoate d'éthyle

On procède comme dans l'exemple 6, en utilisant au stade 3, comme réactif, l'anthranilate d'éthyle.

5 **EXEMPLE 8 :** 2-([5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl)méthyl}amino)sulfonyl]benzoate de méthyle

Stade 1 : [2-Azidométhyl-3(4-chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)]-benzo[b]thiophène

10 Une solution contenant 41 mmol du composé obtenu dans le stade 2 de l'exemple 6 et 78 mmol d'azidure de sodium dans 80 ml de diméthylformamide est agitée à température ambiante pendant 48 heures. Le milieu réactionnel est ensuite concentré sous pression réduite. Le résidu est dilué à l'acétate d'éthyle, lavé à l'eau puis par une solution saturée en NaCl. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de calcium, filtrée et évaporée, permettant d'obtenir le produit attendu.

Stade 2 : [2-Aminométhyl-3(4-chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)]-benzo[b]thiophène

15 Une solution contenant 41 mmol du composé obtenu dans le stade 1 précédent et 1 g de Pd/C dans 6,5 ml de chloroforme et 300 ml de méthanol anhydre est placée sous atmosphère d'hydrogène à température ambiante. Après 12 heures, la réaction est filtrée puis concentrée sous pression réduite permettant d'obtenir le produit attendu.

20 **Stade 3 :** 2-([3(4-Chlorophénoxy)-5,6-(méthylènedioxy)-benzo[b]thiophène-2-yl)méthyl}amino)sulfonyl]benzoate de méthyle

Une solution contenant 6,5 mmol du composé obtenu dans le stade 2 précédent, 6,5 mmol de 2-(chlorosulfonyl)-benzoate de méthyle, 15,7 mmol de N-méthyl-morpholine, dans 50 ml de dichlorométhane est agitée à température ambiante. Après 12 heures, la réaction est lavée à l'eau, puis par une solution saturée en NaCl, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression

réduite. Une chromatographie sur gel de silice (Dichlorométhane/Acétate d'éthyle : 98/2) permet d'isoler le produit attendu.

Stade 4 : 2-[[([5,6-bis-([1,1'-biphényle]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl)méthyl]amino)sulfonyl]benzoate de méthyle

- 5 On procède comme dans l'exemple 1 des stades G à H en utilisant comme substrat le produit obtenu dans le stade 3 précédent.

EXEMPLE 9 : Acide 2-[[([5,6-bis-([1,1'-biphényle]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[b]thiophène-2-yl)méthyl]amino)sulfonyl]benzoïque

- 10 On procède comme dans l'exemple 2, en utilisant comme substrat, le composé obtenu dans le stade 4 de l'exemple 8.

EXEMPLE 10 : Acide (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényle]-4-ylméthoxy)-3-(3-pyridinyloxy)-benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E, la 3-hydroxypyridine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

- 15 **EXEMPLE 11 :** Acide (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényle]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)-1H-2-indolyl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1, du stade E au stade H, en utilisant comme substrat au stade E le 3-bromo-5,6-diméthoxy-1H-2-indolecarbaldéhyde, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

- 20 **EXEMPLE 12 :** Acide (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényle]-4-ylméthoxy)-3-[(4-méthoxyphényl)sulfonyl]benzo[b]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E, le

4-méthoxybenzénethiol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 13 : Acide 3-(E)-{3-[4-(2-(diméthylamino)éthoxy)-phénoxy]-5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl}-2-phényl-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E, le
5 2-(diméthylamino)éthoxy-phénol, et au stade F l'acide phényl éthanoïque puis on suit le
protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 14 : Acide (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(3,4-dichlorophénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade E le 3,4-dichloro-
10 phénol, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 15 : Acide 3-(E)-{5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-[6-(méthyl)pyridinyl-3-oxy]-benzo[*b*]thiophène-2-yl}-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E, la 2-méthyl-5-hydroxy-pyridine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

15 **EXEMPLE 16 :** Acide 3-(E)-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(6-quinolinyl-3-oxy)-benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade E la 6-hydroxy-quinoléine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 17 : Acide (E)-3-[5,6-bis-([1,1'-biphényl]-2-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

20

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade H le 2-(bromométhyl)-1,1'-biphényle, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

EXEMPLE 18 : Acide (E)-3-[5,6-bis-(4-phénoxyphénoxy)-3-(4-chlorophénoxy) benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1, en utilisant comme réactif au stade H le 1-bromo-4-phénoxybenzène, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

5 **EXEMPLE 19 :** Acide (E)-3-{3-(4-chlorophénoxy)-5,6-bis-[4-(4-pyridinylméthyl)phénoxy] benzo[*b*]thiophène-2-yl}-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque

On procède comme dans l'exemple 1 en utilisant comme réactif au stade H la 4-(4-chlorobenzyl)pyridine, puis on suit le protocole décrit dans l'exemple 2.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

10 **EXEMPLE 20 :** Inhibition de l'activité du PAI-1

L'inhibition de l'activité du PAI-1 a été réalisée in-vitro dans des puits de microplaque dans lesquels la formation puis la lyse d'un caillot de fibrine est suivie en continu en turbidimétrie grâce à un spectrophotomètre. Pour ce faire, en utilisant comme diluant un tampon phosphate 50 mM pH 7,4 contenant 0,05% de sérum albumine bovine, 50 µl de l'inhibiteur est mis en
15 présence avec 50 µl d'une solution de PAI-1 actif recombinant humain à 2 nM pendant 5 minutes à température ambiante. 50 µl d'une solution d'activateur tissulaire du plasminogène à 0,42 nM, 50 µl d'une solution de plasminogène humain à 800 nM et 50 µl d'une solution de fibrinogène à 2 g/l sont ensuite additionnés et la fibrinoformation déclenchée par l'ajout de 50 µl de thrombine humaine purifiée à 14 nM. En l'absence de produit, l'inhibition de la lyse deux heures après le
20 début de la fibrinoformation, est mesurée par l'absorbance du caillot et représente 100 % de l'activité PAI-1. En l'absence de produit et de PAI-1, la lyse est mesurée par l'absorbance du caillot lysé et représente 0 % de l'activité PAI-1. La concentration du produit inhibant 50 % de l'activité du PAI-1 est recherchée en mesurant l'absorbance du caillot deux heures après la fibrinoformation en présence de PAI-1 et de concentration croissante du produit. A titre
25 d'exemple, le composé de l'exemple 2 montre un IC₅₀ de 0,13 µM. Ce résultat démontre l'activité fibrinolytique très supérieure des composés de l'invention, le produit de référence, le XR 5082, présentant un IC₅₀ de 190 µM.

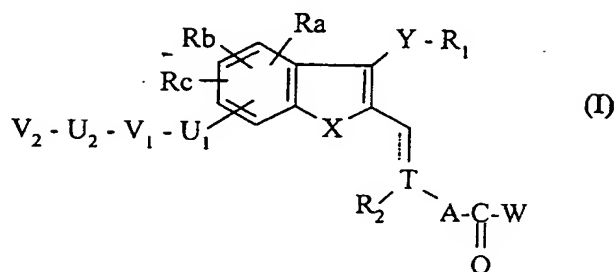
EXEMPLE 21 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

Composé de l'exemple 2.....	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
5 Polyvinylpyrrolidone	2 g
Amidon de blé	10 g
Lactose.....	100 g
Stéarate de magnésium.....	3 g

REVENDICATIONS

1- Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 X représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR₃ dans lequel R₃ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 10 Y représente un atome d'oxygène, de soufre, un groupement NR₃, le groupement R₃ ayant la même définition que précédemment, ou peut représenter une liaison simple quand X représente un groupement NR'₃ dans lequel R'₃ représente un groupement hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 15 T représente un atome d'azote quand la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—), un atome de carbone ou un groupement CH selon que la liaison qui le relie avec l'atome de carbone voisin est simple (—) ou double (====),
- 20 A représente une liaison simple, un groupement alkylène (C₁-C₆) (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, ou hétéroaryle), arylène, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, hétéroarylène, ou un groupement -SO₂-R₄- (la partie SO₂ étant reliée à T) dans lequel R₄ représente un groupement alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylène, arylalkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, ou hétéroarylène,
- W représente un groupement hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy

(C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, hétérocycloalkyloxy, hétéroaryloxy, un groupement amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle), ou un groupement hydroxyamino,

U₁ représente un atome d'oxygène, de soufre ou une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, dont un ou plusieurs des atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacés par un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote et soufre, ladite chaîne alkylène étant éventuellement substituée par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi atomes d'halogène, groupements hydroxy, alkyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

V₁ représente un groupement arylène, hétéroarylène ou hétérocycloalkylène,

U₂ représente une liaison simple, un atome d'oxygène, d'azote, de soufre, ou une chaîne alkylène (C₁-C₆) linéaire ou ramifiée dont un ou plusieurs atomes de carbone peuvent éventuellement être remplacé par un ou plusieurs hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, soufre, et azote, l'atome d'azote étant substitué par un groupement choisi parmi hydrogène et alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

V₂ représente un groupement aryle, hétéroaryle ou hétérocycloalkyle,

Ra, Rb, Rc, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupement choisi parmi :

- atome d'hydrogène, d'halogène,
- groupement hydroxy, cyano, nitro,
- alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

- aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryloxy, hétéroarylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- un groupement de formule -U₁-V₁-U₂-V₂ dans laquelle U₁, U₂, V₁ et V₂ sont tels que définis précédemment,
- 5 - ou pris par deux forment un groupement méthylènedioxy, ou éthylènedioxy (chacun de ces groupements étant éventuellement substitués par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, ou arylalkyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié),

R₁ représente :

- 10 - un groupement aryle substitué par un à cinq substituants, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi halogène, hydroxy, cyano, nitro, carboxy, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy-carbonyl (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un groupement hydroxy), trihalogénoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements
- 15 alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, un desdits groupements alkyles pouvant éventuellement être substitué par un groupement amino, alkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou dialkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), aminoalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié (la partie amino pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié), alkoxy-carbonylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 20 alkyl(C₁-C₆)carbonylamino linéaire ou ramifié, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylamino, arylalkylamino (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylsulfanyl, arylalkyl(C₁-C₆)sulfanyl linéaire ou ramifié, hétéroaryle, hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryloxy, hétéroarylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroarylamino, hétéroarylalkyl(C₁-C₆)amino linéaire ou ramifié,
- 25 hétéroarylsulfanyl, hétéroarylalkyl(C₁-C₆)sulfanyl linéaire ou ramifié,
- un groupement 1,3-dihydro-2*H*-indol-2-one, 3,4-dihydro-2(1*H*)-quinolinone, 1-hydroxy-2(1*H*)-pyridinone,
- ou un groupement hétéroaryle éventuellement substitué,

- R₂ représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hétéroaryle, ou hétéroarylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,

étant entendu que par :

- groupement aryle, on comprend un groupement phényle, biphényle, naphthyle, tétrahydronaphthyle, ou dihydronaphthyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué de façon identique ou différente, par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupements hydroxy, cyano, nitro, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, amino, mono ou dialkylamino (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, carboxy, alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements, identiques ou différents, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),
- groupement cycloalkyle, on comprend un groupement mono ou bicyclique, comportant de 3 à 8 atomes de carbone,
- hétérocycloalkyle, on comprend un groupement mono ou bicyclique, saturé ou insaturé, à caractère non aromatique, de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes, identiques ou différents, choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétérocycloalkyle peut être éventuellement substitué, de façon identique ou différente, par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupements hydroxy, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), acyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkoxycarbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, nitro, ou oxo,
- hétéroaryle, on comprend un hétérocycloalkyle tel que défini précédemment, mono ou bicyclique, dont au moins un des cycles possède un caractère aromatique, le ou lesdits hétéroatomes pouvant se situer, dans le cas d'un système bicyclique, sur le cycle à caractère aromatique ou sur le cycle partiellement insaturé, étant entendu que l'hétéroaryle peut éventuellement être substitué par un ou plusieurs groupements identiques ou différents, tels que définis dans la définition des substituants de l'hétérocycloalkyle,

leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

2- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre ou un groupement NR_3 avec R_3 tel que défini dans la formule (I), leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

3- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que Y représente un atome d'oxygène, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

4- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que R_1 représente un groupement choisi parmi phényle éventuellement substitué par un groupement tel que défini dans la formule (I), quinolye éventuellement substitué, et pyridinyle éventuellement substitué, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que R_2 représente un groupement choisi parmi aryle et hétéroaryle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

6- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 et 5 caractérisés en ce que R_2 représente un groupement pyridinyle, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

7- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que U_1 représente une chaîne alkylène ($\text{C}_1\text{-C}_4$) linéaire dont l'un des atomes de carbone est remplacé par un atome d'oxygène, V_1 représente un groupement arylène, U_2 représente une liaison simple et V_2 représente un groupement aryle éventuellement substitué par un des groupements tels que définis dans la formule (I), leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

8- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 et 7 caractérisés en ce que $-\text{U}_1\text{-V}_1\text{-U}_2\text{-V}_2$ représente un groupement [1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

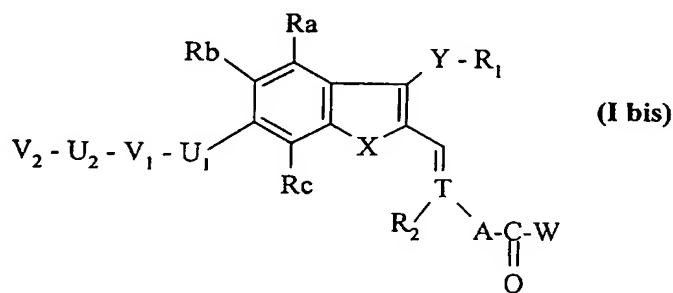
9- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que au moins un des groupements Ra, Rb ou Rc représente un groupement de formule $-U_1-V_1-U_2-V_2$ telle que définie dans la formule (I), leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

5 10- Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre et Y représente un atome d'oxygène, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

10 11- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre, Y représente un atome d'oxygène, R_1 représente un groupement phényle éventuellement substitué ou un groupement pyridinyle éventuellement substitué, et A représente une liaison simple quand T représente un atome de carbone ou un groupement CH, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15 12- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome de soufre, Y représente un atome d'oxygène, R_1 représente un groupement phényle éventuellement substitué par un groupement tel que défini dans la formule (I), et A représente un groupement alkylène (éventuellement substitué par un groupement alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié) ou un groupement arylène quand T représente un atome d'azote, leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

20 13- Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce qu'ils représentent des composés de formule (Ibis) :



dans laquelle :

X représente un atome de soufre,

Y représente un atome d'oxygène,

R₁ représente un groupement phényle éventuellement substitué ou un groupement pyridinyle éventuellement substitué,

A représente une liaison simple,

T représente un atome de carbone,

Ra et Rc représentent chacun un atome d'hydrogène,

U₁ représente une chaîne alkylénoxy (C₁-C₄) linéaire,

V₁ représente un groupement arylène,

U₂ représente une liaison simple,

V₂ représente un groupement aryle,

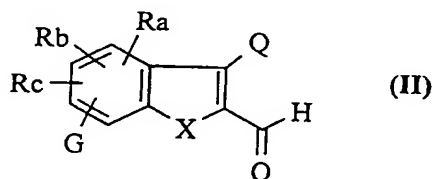
Rb représente un groupement U₁-V₁-U₂-V₂ tel que défini précédemment,

R₂ représente un groupement hétéroaryle,

W représente un groupement tel que défini dans la formule (I), leurs isomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

14- Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est l'acide (E)-3-[5,6-bis([1,1'-biphényl]-4-ylméthoxy)-3-(4-chlorophénoxy)benzo[*b*]thiophène-2-yl]-2-(4-pyridinyl)-2-propénoïque, ses isomères ainsi que ses sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

15- Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce qu'on utilise comme produit de départ un composé de formule (II) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc et X ont la même signification que dans la formule (I), G représente un groupement hydroxy protégé par un groupement protecteur classiquement utilisé en synthèse organique et Q représente un atome d'halogène ou un groupement hydroxy et de façon préférée, Q représente un atome d'halogène quand X représente un atome de soufre ou un groupement NR₃ avec R₃ tel que défini dans la formule (I) et Q représente un groupement hydroxy quand X représente un atome d'oxygène,

composé de formule (II) que l'on fait réagir, en condition basique,

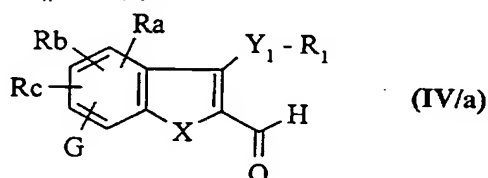
- soit quand Q représente un atome d'halogène :

✧ avec un composé de formule (III),



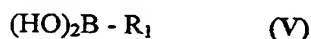
5 dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule (I) et Y_1 représente un atome d'oxygène, de soufre, ou un groupement NR_3 avec R_3 ayant la même signification que dans la formule (I),

pour conduire aux composés de formule (IV/a) :



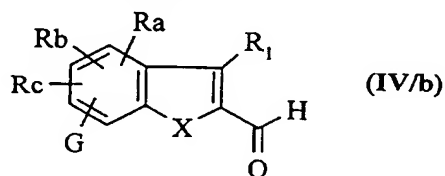
10 dans laquelle Ra , Rb , Rc , G , R_1 , X et Y_1 sont tels que définis précédemment,

✧ ou avec un composé de formule (V) :



dans laquelle R_1 a la même signification que dans la formule (I),

pour conduire aux composés de formule (IV/b) :

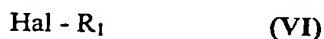


15

dans laquelle Ra , Rb , Rc , G et R_1 sont tels que définis précédemment et X_1 représente un groupement NR_3 dans lequel R_3 représente un groupement hétéroarylkyle (C_1 - C_6) linéaire ou ramifié,

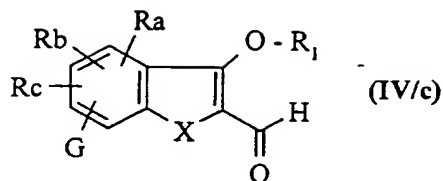
- soit quand Q représente un groupement hydroxy, avec un composé de formule (VI),

20



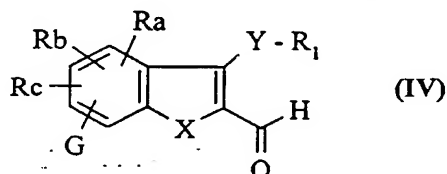
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène et R_1 est tel que défini précédemment,

pour conduire aux composés de formule (IV/c) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, X et R₁ sont tels que définis précédemment,

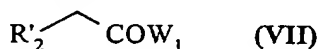
l'ensemble des composés de formule (IV/a), (IV/b) et (IV/c) forment les composés de formule (IV) :



5 dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I),

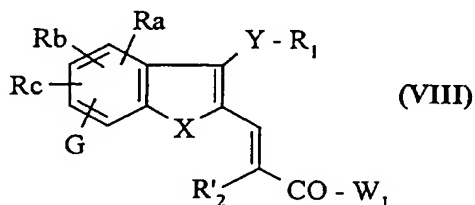
composés de formule (IV) :

♦ que l'on condense, en présence d'anhydride acétique, avec un composé de formule (VII),



10 dans laquelle R'₂ a la même signification que R₂ dans la formule (I), excepté que R'₂ ne peut pas représenter un atome d'hydrogène, et W₁ représente un groupement alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryloxy, arylalkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyloxy, hétérocycloalkoxy, hétéroaryloxy ou un groupement amino (lui-même pouvant être substitué par un ou deux groupements, identiques ou différents, indépendamment l'un de l'autre, choisis parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou cycloalkyle),

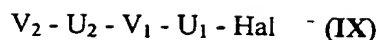
15 pour conduire aux composés de formule (VIII) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, R'₂, X, Y et W₁ ont la même définition que précédemment,

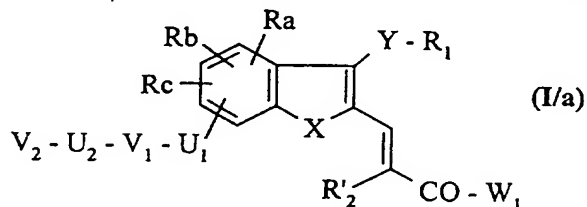
composés de formule (VIII) dont on déprotège la fonction hydroxy selon des conditions classique de la synthèse organique, puis que l'on fait réagir en milieu basique avec un

composé de formule (IX) :



dans laquelle U_1 , V_1 , U_2 et V_2 sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène,

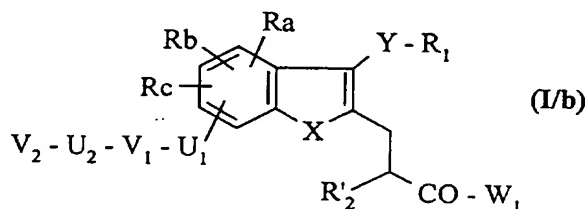
- 5 pour conduire aux composés de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle R_a , R_b , R_c , U_1 , V_1 , U_2 , V_2 , R_1 , R'_2 , X , Y et W_1 ont la même définition que précédemment,

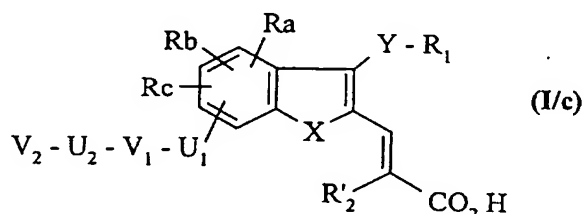
composés de formule (I/a) que l'on soumet, si on le désire :

- 10 * soit à des conditions d'hydrogénation catalytique, en présence de Palladium, pour conduire aux composés de formule (I/b), cas particulier des composés de formule (I) :



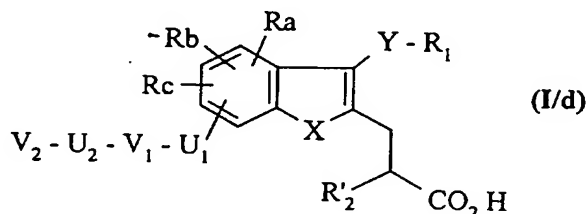
dans laquelle R_a , R_b , R_c , U_1 , V_1 , U_2 , V_2 , R_1 , R'_2 , X , Y et W_1 sont tels que définis précédemment,

- 15 * soit à des conditions d'hydrolyse, en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



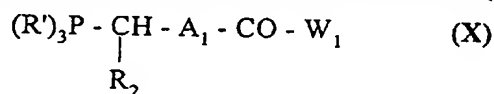
dans laquelle R_a , R_b , R_c , U_1 , V_1 , U_2 , V_2 , R_1 , R'_2 , X et Y ont la même définition que précédemment,

composés de formule (I/c), dont on réduit, si on le souhaite, la double liaison par hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (I/d), cas particulier des composés de formule (I) :



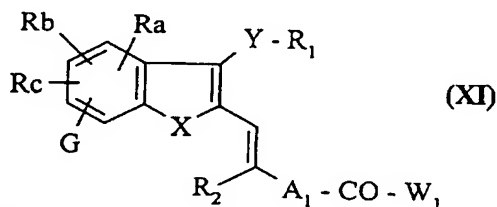
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X et Y sont tels que définis précédemment,

♦ ou que l'on soumet, à l'action d'un ylure de phosphore de formule (X),



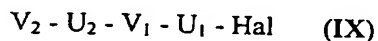
dans laquelle R' représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, ou un groupement phényle, R₂ a la même définition que dans la formule (I), W₁ a la même définition que précédemment et A₁ représente une liaison simple, un groupement alkylène (éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle, arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, ou hétéroaryle), un groupement arylène, cycloalkylène, hétérocycloalkylène, ou hétéroarylène,

pour conduire aux composés de formule (XI) :



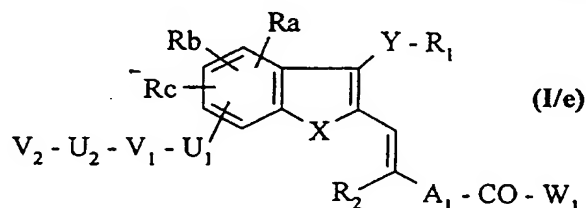
dans laquelle Ra, Rb, Rc, G, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ ont la même définition que précédemment,

composés de formule (XI) dont on déprotège la fonction hydroxy selon des conditions classique de la synthèse organique, puis que l'on fait réagir en milieu basique avec un composé de formule (IX) :



dans laquelle U_1 , V_1 , U_2 et V_2 sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène,

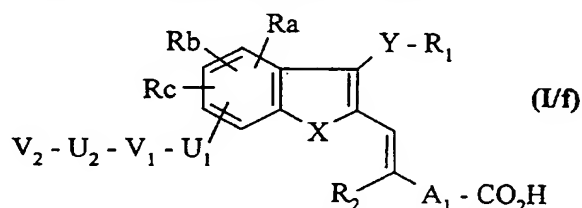
pour conduire aux composés de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



5 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U_1 , V_1 , U_2 , V_2 , R_1 , R_2 , A_1 , X, Y et W_1 ont la même définition que précédemment,

composés de formule (I/e) que l'on soumet, si on le désire :

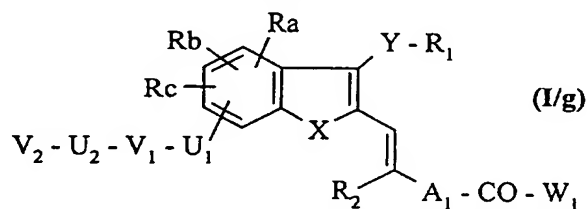
* soit à des conditions d'hydrolyse, en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/f), cas particulier des composés de formule (I) :



10

dans laquelle Ra, Rb, Rc, U_1 , V_1 , U_2 , V_2 , R_1 , R_2 , X, Y et A_1 sont tels que définis précédemment,

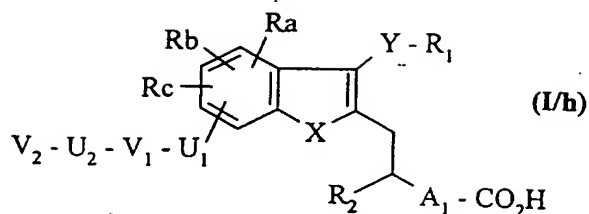
* soit à des conditions d'hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (I/g), cas particulier des composés de formule (I) :



15

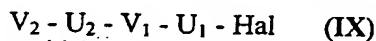
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U_1 , V_1 , U_2 , V_2 , R_1 , R_2 , X, Y, A_1 et W_1 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/g) que l'on peut traiter dans des conditions d'hydrolyse basique, pour conduire aux composés de formule (I/h), cas particulier des composés de formule (I) :



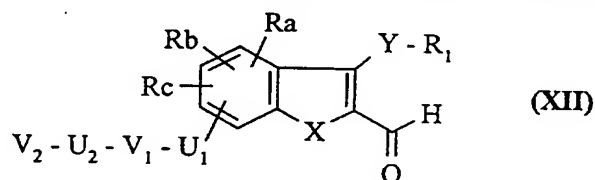
dans laquelle Ra, Rb, Rc, \bar{U}_1 , V_1 , U_2 , V_2 , R_1 , R_2 , X, Y et A_1 sont tels que définis précédemment,

♦ ou dont on déprotège la fonction hydroxy selon des conditions classique de la synthèse organique, puis que l'on fait réagir en milieu basique avec un composé de formule (IX) :



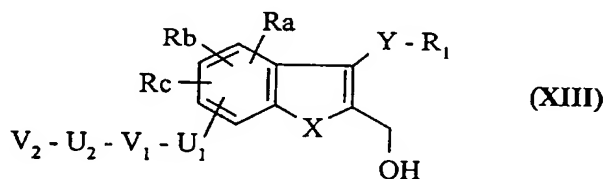
dans laquelle U_1 , V_1 , U_2 et V_2 sont tels que définis dans la formule (I) et Hal représente un atome d'halogène,

pour conduire aux composés de formule (XII), cas particulier des composés de formule (I) :



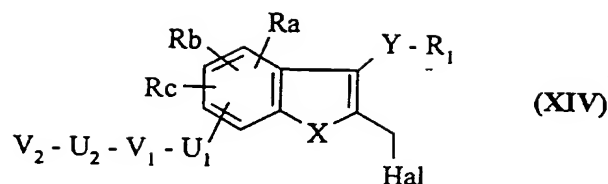
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U_1 , V_1 , U_2 , V_2 , R_1 , X et Y ont la même définition que précédemment,

composés de formule (XII), dont on réduit la fonction aldéhyde en alcool primaire, pour conduire aux composés de formule (XIII) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U_1 , V_1 , U_2 , V_2 , R_1 , X et Y ont la même définition que dans la formule (I),

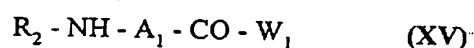
composés de formule (XIII) dont on substitue l'hydroxy terminal par un halogène, selon des conditions classiques, pour conduire aux composés de formule (XIV) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y sont tels que définis précédemment, et Hal représente un atome de chlore ou de brome,

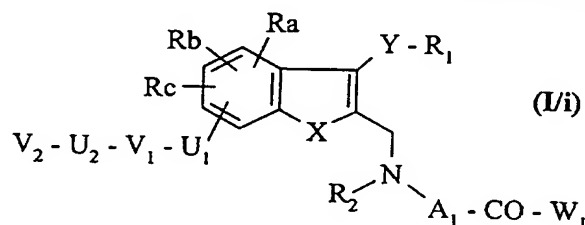
composés de formule (XIV) :

- 5 * dont on substitue l'atome d'halogène, en condition basique, par un dérivé aminé de formule (XV) :



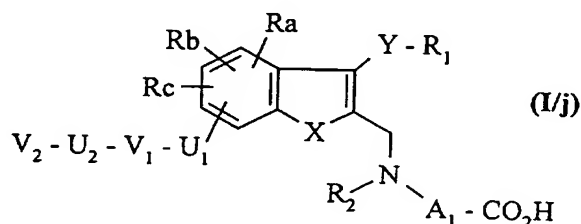
dans laquelle R₂ a la même définition que dans la formule (I) et, A₁, W₁ ont la même signification que précédemment,

- 10 pour conduire aux composés de formule (I/i), cas particulier des composés de formule (I) :



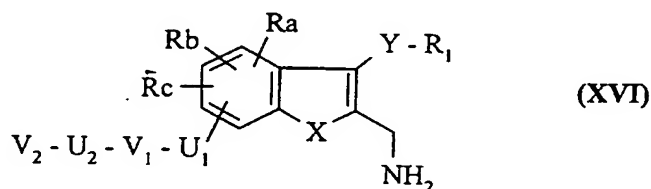
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, A₁ et W₁ sont tels que définis précédemment,

- 15 composés de formule (I/i), dont on hydrolyse en condition basique le groupement carbonyle terminal, pour conduire aux composés de formule (I/j), cas particulier des composés de formule (I) :



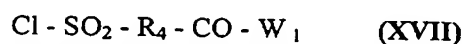
dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y et A₁ sont tels que définis précédemment,

* ou que l'on traite par de l'azidure de sodium dans un premier temps, et dont on réduit l'azide obtenue en amine primaire dans des conditions d'hydrogénation catalytique, pour conduire aux composés de formule (XVI) :

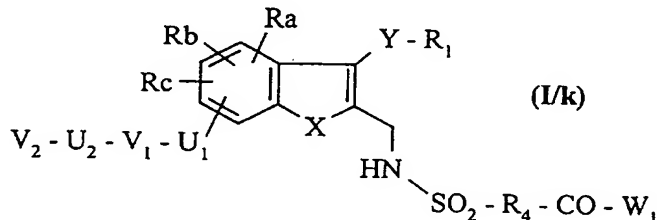


5 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, X et Y ont la même définition que dans la formule (I),

composés de formule (XVI) que l'on condense, en condition basique, sur un dérivé chlorosulfonyl de formule (XVII) :



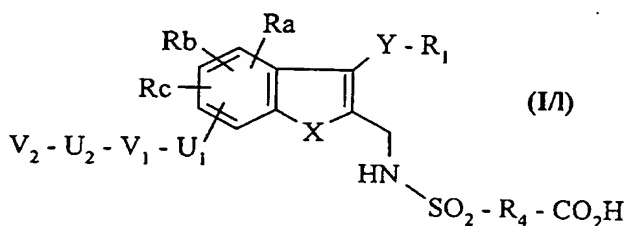
10 dans laquelle R₄ a la même définition que dans la formule (I), et W₁ est tel que défini précédemment, pour conduire aux composés de formule (I/k), cas particulier des composés de formule (I),



15 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₄, X, Y et W₁ sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/k) :

- que l'on soumet, si on le souhaite, à des conditions d'hydrolyse en condition basique, pour conduire aux composés de formule (I/l), cas particulier des composés de formule (I) :



20 dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₄, X et Y sont tels que définis

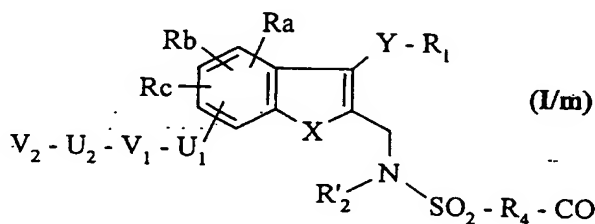
précédemment,

- ou que l'on condense, en milieu basique, avec un composé de formule (XVIII) :



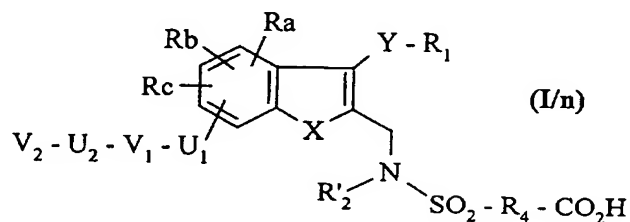
dans laquelle Hal représente un atome d'halogène tel que l'iode, et R'_2 a la même définition que précédemment,

pour conduire aux composés de formule (I/m), cas particulier des composés de formule (I) :



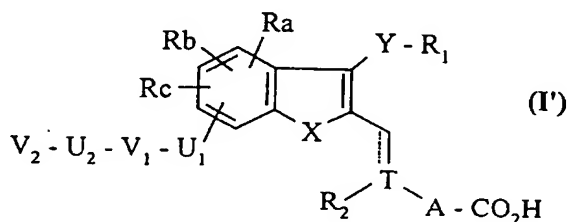
dans laquelle Ra , Rb , Rc , U_1 , V_1 , U_2 , V_2 , R_1 , R'_2 , R_4 , X , Y et W_1 sont tels que définis précédemment,

composés de formule (I/m) que l'on traite par des conditions d'hydrolyse en milieu basique, pour conduire aux composés de formule (I/n), cas particulier des composés de formule (I) :



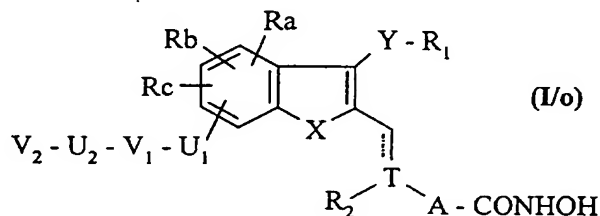
dans laquelle Ra , Rb , Rc , U_1 , V_1 , U_2 , V_2 , R_1 , R'_2 , R_4 , X et Y sont tels que définis précédemment,

l'ensemble des composés de formule (I/c), (I/d), (I/f), (I/h), (I/j), (I/l) et (I/n) formant les composés de formule (I') :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis dans la formule (I),

composés de formule (I') que l'on met en réaction avec une hydroxylamine-O-substituée, pour conduire, après déprotection de la fonction hydroxylamine, aux composés de formule (I/o), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ra, Rb, Rc, U₁, V₁, U₂, V₂, R₁, R₂, X, Y, Z et A sont tels que définis précédemment,

les composés (I/a) à (I/o) formant l'ensemble des composés de l'invention, que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, qui peuvent, si on le désire, être séparés en leurs différents isomères selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, le cas échéant, en leurs sels d'addition à un acide ou à une base pharmaceutiquement acceptable.

16- Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs excipients ou véhicules inertes, non toxiques, pharmaceutiquement acceptables.

17- Compositions pharmaceutiques selon la revendication 16, utile en tant que médicament, contenant au moins un principe actif selon l'une quelconque des revendications 1 à 14, utiles dans le traitement de la thrombose, des pathologies dont l'origine est la thrombose et des pathologies entraînant une augmentation des risques thrombotiques.



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2799756

N° d'enregistrement
nationalFA 578314
FR 9912899

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 93 25546 A (MERCK FROSST CANADA INC., CAN.) 23 décembre 1993 (1993-12-23) * page 2, ligne 20 - page 3, ligne 28 * * revendications 1,4,6-18 *	1,16	C07D409/14 C07D409/06 C07D333/62 A61K31/47 A61K31/44 A61K31/381 A61P7/02 C07D213/16 C07D409/14 C07D406/14
A	WO 94 12179 A (ABBOTT LABORATORIES, USA) 9 juin 1994 (1994-06-09) * page 15 - page 16 * * page 16 - page 20; exemple 1 * * revendications 7,8 *	1,16	
A	WO 92 03132 A (ABBOTT LABORATORIES, USA) 5 mars 1992 (1992-03-05) * page 25; exemple 1 * * revendications 1,8,9 *	1,16	
D,A	WO 94 08962 A (MERCK & CO INC ;HARTMAN GEORGE D (US); EGBERTSON MELISSA S (US); H) 28 avril 1994 (1994-04-28) * abrégé; revendications * * page 23; figure 1 * * page 27; figure 2 * * page 31; figure 3 * * page 34; figure 4 * * page 1, ligne 11 - ligne 33 * * page 20 - page 22 *	1,16	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
24 août 2000		Païsdor, B	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
<p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.